Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. *E. Bürgi*

Ueber die Verteilung des Jods in der normalen und in der sklerotischen Gefäßwand

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von
PIERRE MASSON
aus Veytaux (Waadt)

Bern 1941
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547621_0057

Aus dem Pharmakologischen Institut der Univertität Bern
Direktor: Prof. Dr. *E. Bürgi*

Ueber die Verteilung des Jods in der normalen und in der sklerotischen Gefäßwand

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von
PIERRE MASSON
aus Veytaux (Waadt)

Bern 1941
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. E. Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 24. Juli 1940.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. J. Klaesi.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
71. Jahrgang 1941, Nr. 36, Seite 1042

Ein Arzneistoff, der in den Organismus eingeführt wird, verteilt sich bekanntlich nicht gleichmäßig auf alle Organe. *Paul Ehrlich* ist der erste, der darauf hingewiesen hat. Seine Auffassung wurde von mehreren Autoren bestätigt. Er bekräftigte sie qualitativ, indem er seinen Versuchstieren eine gewisse Menge von Farbstoffen einführte, die leicht makroskopisch und mikroskopisch zu verfolgen waren. Welche außerordentliche Bedeutung dieser Tatsache vom physiologischen und pharmakologischen Standpunkte aus zukommt, ist leicht zu ersehen, wenn man bedenkt, daß dadurch erst gezeigt wurde, daß man mit einem Arzneimittel ein bestimmtes Organ oder eine Gruppe von Organen elektiv treffen kann. *Ehrlichs* Theorie wurde weiter ausgebaut, indem behauptet und bewiesen wurde, daß sich nicht nur die einzelnen Organe in ihrer Speicherungskapazität für gewisse Arzneistoffe unterscheiden, sondern daß ein und dasselbe Organ einen ganz wesentlich anderen Gehalt an gespeichertem Material aufweisen kann, je nachdem, ob es normal oder pathologisch verändert ist.

Bondy und *Jacoby* konnten in ihren Arbeiten zeigen, daß erkrankte Organe mehr von einer eingeführten Substanz speichern als gesunde. Darauf baute *Jacoby* seine Theorie von der „Ablenkung der Arzneistoffe in das erkrankte Gewebe" auf.

Ueber die Verteilung der Arzneien im allgemeinen läßt sich sagen, daß sie meist nach der Verabreichung zuerst im Serum nachzuweisen sind und daß sie dort die größte Konzentration erreichen. Mit dem Blut gelangen die Stoffe in die verschiedenen Organe. Als eines der wichtigsten Stoffwechselorgane nimmt die Leber eine besondere Stellung ein. Gewisse Stoffe werden von ihr abgebaut und zerstört, andere durch Paarung unschädlich oder unwirksam gemacht, wieder andere werden gespeichert. Schließlich kann die Leber auch gewisse Stoffe in die Galle und somit in den Darm ausscheiden. Als anderes wichtiges Ausscheidungsorgan ist die Niere zu nennen, welche

bei der Untersuchung oft auch relativ hohe Konzentrationen des verabreichten Stoffes enthält. Auch sie hat ein gewisses Speicherungsvermögen. Interessant ist das Verhalten der inkretorischen Drüsen. Die Schilddrüse z. B., das Organ, das den Jodstoffwechsel und alle damit im Zusammenhang stehenden Funktionen entscheidend beeinflußt, enthält eine Jodkonzentration, die die des Serums um ein Vielfaches übertrifft. Das Jod läßt sich als ein Beispiel eines Medikamentes mit ausgesprochener Organotropie aufstellen. Im allgemeinen kann man sagen, daß Organe mit lebhaftem Stoffwechsel bei der Untersuchung mehr Arzneistoffe enthalten als solche mit trägem Stoffwechsel. Dies gilt alles für normale Verhältnisse.

Liegen aber pathologische Veränderungen der Gewebe vor, dann können quantitativ starke Abweichungen von der Norm auftreten, wie *Bondi* und *Jacoby* gezeigt haben (1). Sie arbeiteten nach einer Methode, die eine quantitative Bestimmung der eingeführten Substanz (Salizylsäure) gestattet. In einer ersten Reihe von Versuchen bestätigten sie damit die *Ehrlichsche* Theorie von den Verteilungsgesetzen bei normalen Tieren. Sie fanden, daß die Salizylsäure, wie zu erwarten war, vor allem im Serum, dann aber hauptsächlich in den Gelenken und in der Muskulatur verteilt war. In einer zweiten Versuchsreihe zeigten sie an Kaninchen, die sie einige Tage vor der Untersuchung mit Staphylococcus aureus infiziert hatten, daß, wenn auch keine qualitative, so doch ganz deutliche quantitative Unterschiede zu den normalen Tieren vorhanden waren: in den erkrankten Gelenken der infizierten Tiere war nämlich bedeutend mehr Salizylsäure gespeichert als in denjenigen der gesunden.

Loeb und *Michaud* haben analoge Untersuchungen mit Jod angestellt. *Loeb* (2) untersuchte den Jodgehalt von mehreren Organen (bis 20) normaler Tiere nach Einfuhr verschiedener Jodverbindungen (Kaliumjodid, Jodoform, Jodanilin, Jodäthyl). Dann untersuchten *Loeb* und *Michaud* (3) tuberkulöse Organe auf ihren Jodgehalt. Sie infizierten 6 Monate vor der Untersuchung das eine Auge ihrer Versuchstiere durch Injektion von Tuberkelbazillen in die Vorderkammer. In dieser Zeitspanne entstand bei den einen eine totale Verkäsung des Auges, bei anderen verkästen hauptsächlich Kornea und Uvea. Diesen Tieren wurde Kaliumjodid verabreicht. Nach 5 bis 6 Stunden wurden sie getötet und untersucht. Auch Meerschweinchen, die zu diagnostischen Zwecken mit Tuberkelbazillen infiziert worden waren und relativ große Drüsenschwellungen aufwiesen, wurden untersucht. Die beiden Autoren haben gefunden, daß in den tuberkulösen Geweben mehr Jod gespeichert wird als in den gesunden. Der Jodgehalt tuberkulöser Gewebe kann sogar den des Blutes übersteigen, während im normalen Organismus das Blut (abgesehen von der Schilddrüse) immer den größten Jodwert besitzt (*Loeb* [4]).

Auch im syphilitischen Gewebe fand *Loeb* den Jodgehalt nach Jodzufuhr stark vermehrt (4), so daß angenommen wird, daß die Jodide die pathologische Gewebsneubildung im Sinne einer beschleunigten Rückbildung und Einschmelzung beeinflussen.

Alle diese Ergebnisse stützen die Theorie von *Ehrlich* (über die Verteilung von Arzneistoffen im Organismus) und von *Jacoby* (über die Ablenkung von Arzneistoffen in die erkrankten Gewebe).

Es schien interessant, festzustellen, ob das Jod auch im Gewebe arteriosklerotisch veränderter Gefäße vermehrt sei.

Das Jod wird seit Jahren bei allen Arteriosklerotikern verwendet. Die Ursache der Jodwirkung ist aber unbekannt, wie die Wirkung des Jods überhaupt. (Im Jahre 1914 veranstaltete *Schwalbe*, der damalige Heraus-

geber der Deutschen medizinischen Wochenschrift, eine Rundfrage bei den Klinikern [über 700], die aber ergebnislos verlief.) Seine klinische Anwendung beruht immer noch fast ganz auf Erfahrungstatsachen und entbehrt größtenteils der experimentellen Grundlage. Die Viskosität, d. h. die innere Reibung des Blutes bei physiologischen und pathologischen Zuständen scheint durch Jodkali vermindert zu sein (*Kottmann* [5], *Poiseuille* [6]), was von *Determann* und *Bröcking* (7) allerdings bestritten, von *Romberg* wiederum hingegen bejaht wird).

Mit großem Interesse wurden die Angaben von *Guggenheimer* und *Fischer* aufgenommen, die bei der Durchströmung von Katzenherzen mit kleinen Joddosen mit modernen Methoden eine Erweiterung der Kranzgefäße und der peripheren Gefäße des isolierten Katzenbeines beobachten konnten. Diese Versuche wurden nachgeprüft, aber nicht von allen bestätigt. *Siedeck* (8) behandelte mit Jodkali Patienten, die Tage hindurch früher gleiche konstante Blutdruckwerte hatten. Er konnte eine Abnahme des elastischen und peripheren Widerstandes wie auch eine periphere Gefäßerweiterung feststellen, was somit die Angaben von *Guggenheimer* und *Fischer* bestätigen würde. *Seel* untersuchte die Wirkung des Jods bei der Cholesterin- und Ergosterinsklerose. Was das Cholesterin anbetrifft, fand er in Uebereinstimmung mit *Liebig*, wie auch mit *Gordonoff*, daß der Cholesterinblutspiegel sinkt, wenn dem Versuchstier noch Jod verabreicht wird. *Seel* konnte feststellen, daß das organisch gebundene Jod in Form eines Präparates, Jodtropon, besser wirkt als das anorganische Jodkalium.

Die Beziehungen zwischen der Schilddrüse und dem Cholesterinstoffwechsel sind ebenfalls von verschiedenen Autoren studiert worden. So fand *Eiselsberg* bei thyreoidektomierten Ziegen, 3 bis 6 Monate nach der Exstirpation der Schilddrüse, eine hochgradige Sklerose der Aorta. Auch beim Menschen sah man bei Athyreose oft eine frühzeitige und hochgradige Atherosklerose (*Rößle*, *Maresch* u. a.), wenn auch nicht immer. Nicht mit Unrecht empfahl *Bürgi* stets Schilddrüsenpräparate bei der Behandlung der Arteriosklerose.

Interessant ist die Tatsache, daß von vielen Autoren, wie z. B. von *Horsley*, *Vermehren* u. a., eine Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion im hohen Alter festgestellt worden ist. Das Entstehen von atherosklerotischen Veränderungen infolge Störung des Cholesterinstoffwechsels und der ungenügenden Drosselung durch das Schilddrüseninkret könnte dadurch eine interessante Abklärung finden (*Gordonoff* [9]). Es ist noch nicht zu entscheiden, welche von den verschiedenen Theorien über die Wirkungsweise des Jods (Herabsetzung der Viskosität, Erweiterung der Gefäße und damit Senkung des Blutdruckes, Senkung des Cholesterinspiegels im Blut, Aktivierung der Schilddrüse) stimmt. Jedenfalls scheinen sie sich nicht gegenseitig auszuschließen.

Bei Hunden gibt die auf gleiche Pilocarpindosis abgesonderte Speichelmenge, die in der Norm gleich bleibt, ein Maß für die Erregbarkeit des parasympathischen Nervensystems. Nach Vorbehand-

lung mit Jod ist die Sekretion der Speicheldrüsen für ca. 2 Monate gesteigert. Später hört die umstimmende Wirkung auf. Nach Jodkalium werden auch die sympathischen Gefäßnerven in ihrer Empfindlichkeit verändert. Als Maßstab galt der Ausfall der Adrenalinwirkung auf den Blutdruck bei Katzen. Große Dosen (Dezigramme) veranlaßten eine Empfindlichkeitssteigerung gegen Adrenalin. Nach kleinen Dosen (Zentigramme), 8—10 Tage lang gegeben, war der blutdrucksteigernde Effekt des Adrenalins deutlich herabgesetzt. *Freund* (10) erklärt die Jodwirkung durch die Herabsetzung der Empfindlichkeit der vasokonstriktorischen Endapparate. Somit hätten wir noch eine weitere Erklärung für die Jodwirkung.

Als Versuchstier für diese Arbeit wurde das Kaninchen gewählt, bei welchem eine künstliche Arteriosklerose leicht zu erzeugen ist. Die Erzeugung von Gefäßsklerosen, die von *Anitschkow*, *Chalatow*, wie auch von *Versé* näher studiert wurde, geht zurück auf die Arbeiten von *Ignatowski*, der mit Eigelb, und von *Lubarsch*, der mit Lebersubstanz Gefäßsklerosen erzeugen konnte. Führt man Kaninchen Cholesterin in Oel gelöst per os zu, so treten nach einer bestimmten Zeit schwere Organveränderungen auf, in der Leber, in der Milz, in den Drüsen mit innerer Sekretion, vor allem aber in der Aorta und in den größeren Gefäßen. In den letzteren findet man Verdickungen in Form von einzelnen gelblichen Plättchen und Streifen. Diese Verdickungen sind vor allem in der Intima, und zwar in der Lamina interna, zu sehen.

Das Kaninchen kann das Cholesterin nicht resorbieren. Wird es ihm aber mit Fett zusammen gegeben, so findet eine Resorption statt. Wird der Kaninchenorganismus mit resorbierbarem Cholesterin überschwemmt, so findet man in den Organen vielfach flüssige Cholesterinkristalle. Der Organismus wehrt sich gegen diese fremden Eindringlinge wie gegen Mikroorganismen und versucht dieselben durch Phagozytose unschädlich zu machen. Die Cholesterinzellen häufen sich im Darmkanal, aber auch in der Intima des Herzens und der Aorta an. Schließlich kommt es zu einem massenhaften Untergang cholesterinbeladener Zellen und zu Bindegewebswucherung, in unserem Fall zu Atherosklerose.

Die Untersuchungen von *Aschoff* haben ergeben, daß es sich bei der Verfettung in der Gefäßwand tatsächlich um eine feinkörnige Ablagerung von fast reinen Cholesterinestern in der Grund- bzw. Kittsubstanz der elastischen Fasern handelt. Man hat nicht den vollen Grund, anzunehmen, daß die Ablagerung von Cholesterin in den Gefäßwänden exogen beeinflußt werde. Es ist nicht möglich, das gesamte Cholesterin, das im Körper kreist, aus der Nahrung abzuleiten. Der Gehalt des Plasmas an gebundenem und gesamtem Cholesterin kann auf alimentärem Wege wohl beeinflußt werden. Seine Schwankungen können aber nicht immer vom Zu-

strom vom Darme her erklärt werden. Und so muß man noch einen aktiven endogenen Sterinstoffwechsel annehmen. Das Problem der Arteriosklerose entstehung scheint aber immerhin ein Stoffwechselproblem zu sein, ein Teilgebiet der Lipoidstoffwechselpathologie.

Die Organveränderungen an sich können auch nicht außerhalb der Betrachtung gelassen werden. Es muß sich um eine Organbereitschaft handeln. Denn *Schmittmann* und *Hüttich* haben feststellen können, daß für die Fettinfiltration eine bestimmte Gefäßreaktion von Bedeutung ist. Mit zunehmendem Alter findet in der Gefäßwand eine Verschiebung nach der sauren Seite statt und diese erleichtert die Cholesterineinlagerung. Die Veränderungen in der Intima, die man als Abnutzungserscheinung oder das Altern bezeichnet, ist aber nicht nur für die Gefäßwand typisch, vielmehr finden wir Veränderungen in allen bindegewebigen Stützsubstanzen des Körpers, und zwar als Schutzmaßnahme an Stellen stärkerer Inanspruchnahme, in unserem Falle des Gefäßrohrs. Aber auch in anderen alternden Geweben können Vorgänge der Verfettung und nachfolgender Verkalkung eintreten (*Gordonoff* [11]).

Nebenbei sei noch bemerkt, daß für die Arteriosklerose bei Tier und Mensch die mechanischen Verhältnisse in den Gefäßen, also ganz besonders der Blutdruck, eine sehr wichtige Rolle spielen. *Rühl* gelang es, mit Thyramin (ein biogenes Amin, das dem Adrenalin sehr nahe verwandt, wahrscheinlich sogar eine Vorstufe davon ist) eine periodische Blutdrucksteigerung hervorzurufen mit Herzhypertrophie, Myokardfibrose, Aortenhypertrophie und degenerativen Veränderungen an den Gefäßen. Mit Ephetonin (ebenfalls ein dem Adrenalin verwandter Körper) erreichte er ein ganz ähnliches Resultat. *Rühl* schließt aus seinen Versuchen, daß der arterielle Hochdruck das gesamte arterielle System im Sinne einer hypertonischen Sklerose umzuformen pflegt, wobei die beiden Komponenten, die Hypertrophie des ganzen arteriellen Systems und die hypertonische Sklerose, zu sehen sind.

Angeblich soll auch mit Digitalis eine Arteriosklerose beim Kaninchen erzeugt werden können (*Tawara*).

Hering und seine Mitarbeiter konnten durch Ausschaltung der Blutdruckzügler eine langdauernde Hypertonie erzeugen. Durch diesen extrarenal bedingten Hochdruck entstanden eine Herzhypertrophie mit Schwielenbildungen und in der Aortenwand Mediasklerose und Intimaverdickungen.

Für die folgenden Versuche wurden 4 durch Fütterung mit Cholesterin arteriosklerotisch gemachte und 5 normale Tiere mit Kaliumjodid (9 Tage lang 0,2 g) gefüttert. Darauf wurde der Jodgehalt der Aorta und des Blutes festgestellt.

Kaninchen Nr.	Gewicht	Verabreichtes Cholesterin	Verabreichtes Kaliumjodid	Jodgehalt des Blutes in %	Jodgehalt der Aorta in %	Makroskopisches Aussehen der Aorta
1	2450 g	keines	keines	33,6 γ%	—	o. B.
3	2620 g	0,9 g täglich 2 Monate lang	keines	432,6 γ%	29590,68 γ%	schwache Sklerose
2	3240 g	keines	0,2 g 4 Tage lang (total 0,8 g)	4569,6 γ%	6392,4 γ%	o. B.
4	2710 g	keines	0,2 g täglich 9 Tage lang (total 1,8 g)	3276,0 γ%	—	o. B.
7	2030 g	keines	wie oben	7392,0 γ%	—	o. B.
5	2340 g	keines	wie oben	4746,0 γ%	19278,84 γ%	o. B.
6	2910 g	keines	wie oben	6258,0 γ%	16237,0 γ%	o. B.
8	2530 g	0,9 g täglich 2 Monate lang	wie oben	2254,1 γ%	16044,8 γ%	schwache Sklerose
9	2140 g	wie oben	wie oben	1708,14 γ%	110250,0 γ%	starke Sklerose
10	1950 g	wie oben	wie oben	5208,0 γ%	21000,0 γ%	schwache Sklerose
11	2700 g	wie oben	wie oben	13356,0 γ%	50542,38 γ%	schwache Sklerose

Der Jodgehalt des Blutes und der Aorta wurde nach der von *Leipert* (12) angegebenen Methode bestimmt. Das Blut wurde frisch untersucht, während die Aorta zuerst getrocknet und dann auf ihren Jodgehalt untersucht wurde. Die Versuchstiere, die kein Cholesterin erhielten, zeigten ausnahmslos eine zarte Intima. Bei den mit Cholesterin gefütterten Kaninchen konnten Sklerosen verschiedener Stärke festgestellt werden, die sich schon rein makroskopisch in sehr geringe, schwache und starke Sklerose einteilen ließen. Zur Bestimmung des Jodgehalts der Aorta wurde stets der vom Herzen abgehende Teil bis zur Nierengegend verwendet.

Die Resultate der Untersuchung sind in der nebenstehend angeführten Tabelle zu sehen.

Von den 6 Kaninchen, die keine Arteriosklerose hatten, d. h. keine sichtbaren Veränderungen der Aorta (5 davon wurden mit JK behandelt und eines nicht), hatten 3 eine Aorta, in welcher sich kein Jod nachweisen ließ. In den Aorten der 3 anderen waren nur geringe Mengen Jod enthalten (das Maximum betrug 19 mg%). In den Aorten der mit Cholesterin behandelten Tiere konnte Jod nachgewiesen werden, und zwar war der Jodgehalt derselben mit einer einzigen Ausnahme, wo die Sklerosierung der Aorta gering war, höher als der höchste der nicht sklerotischen Tiere. Wir sehen somit, daß die Aorta als solche sich mit Jod beladen kann, daß aber die sklerotische Aorta eine besondere Affinität zum Jod aufweist.

Nach Fertigstellung der Arbeit erschien eine Publikation von *Toxopéus* (14), in der bewiesen wurde, daß die Aorta von Hunden eine starke Aufnahmefähigkeit für Jod besitze. Auch er hebt die starke Beeinflußbarkeit der Aorta durch Jod hervor.

Zusammenfassend können wir annehmen, daß dem Jod deswegen eine große Bedeutung in der Behandlung der Arteriosklerose zugeschrieben werden kann, weil die Gefäßwand an sich eine gewisse Affinität zum Jod besitzt und erst recht eine mit Atheromen beladene Aorta. Wie das luetische und tuberkulöse Gewebe hat auch das sklerotische Gefäßgewebe eine starke Affinität zum Jod.

Herrn Dozenten *Gordonoff* bin ich für die Ueberlassung des Themas zu Dank verpflichtet.

1. *Bondi* und *Jacoby:* Beitr. chem. Physiol. u. Path. **7,** 514 (1906). — 2. *Loeb:* Schmiedebergs Arch. **56,** 320. — 3. *Loeb* und *Michaud:* Biochem. Z. **3,** 307. — 4. *Loeb:* Schmiedebergs Arch. **69,** 108. — 5. *Kottmann:* Korresp.bl. Schweiz. Aerzte **1907.** — 6. *Poiseuille:* Ann. Chir. u. Physiol. **1843.** — 7. *Determann* und *Bröcking:* Dtsch. med. Wschr. **1912.** — 8. *Siedeck:* Z. klin. Med. **137,** 170 (1939). — 9. *Gordonoff:* Schweiz. med. Wschr. **1934,** 286. — 10. *Freund:* Klin. Wschr. **1927,** 1588. — 11. *Gordonoff:* Schweiz. med. Wschr. **1934,** 284 und 285. — 12. *Leipert:* Biochem. Z. **261,** 436. — 13. *Gordonoff:* Schweiz. med. Wschr. **1932,** 232. — 14. *Toxopéus:* Arch. internat. Pharmacodyn. **63,** 189 (1939).